

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA No. 3  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

CONCENTRACIONES SERICAS DE CALCIO Y  
MAGNESIO EN LAS MUJERES CON  
PREECLAMPSIA SEVERA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. JULIETA MENDOZA PORRAS

NO. DE PROYECTO

2004 350 4010

ASESOR:

DR. SAMUEL ALEJANDRO LIEVANO TORRES

MÉXICO, D.F.

2005



SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3  
INSPECCION DE EFECTUACION DE  
INVESTIGACION EN SALUD

m. 348389



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA No.3  
LA RAZA

CONCENTRACIONES SERICAS DE CALCIO Y MAGNESIO EN LAS MUJERES  
CON PREECLAMPSIA SEVERA

**Dra Julieta Mendoza Porras**  
Residente de 4º. año  
Ginecología y Obstetricia

**Asesor de Tesis**

Dr. Samuel Alejandro Lievano Torres

**No. de proyecto**  
2004 350 4010

**Colaboradores**

Dra Alejandra García  
Dr. Ricardo Rivera  
QFB. Leonor Astrudillo

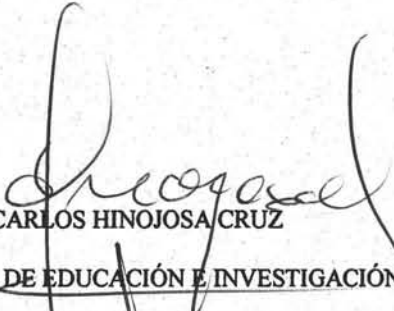
Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: JULIETA MENDOZA

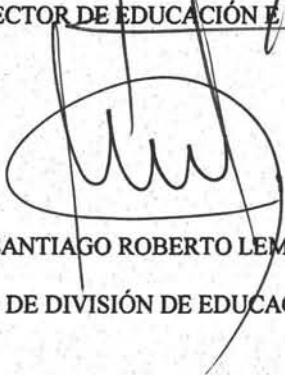
FORRAS

FECHA: 20/09/05

FIRMA: 

  
DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

  
DR. SANTIAGO ROBERTO LEMUS ROCHA

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

  
DR. SAMUEL ALEJANDRO LIEVANO TORRES

JEFE DE DIVISIÓN DE CALIDAD


DRA. MA. DE LOS ANGELES GUZMÁN

MEDICO GINECO-OBSTETRA

DRA. JULIETA MENDOZA PORRAS

RESIDENTE DEL CUARTO AÑO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.



  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNAM.

## **DEDICATORIAS**

**A mi mamá:** por darme la vida, luchar por ella y porque todo lo que soy es gracias a ti y a tu apoyo incondicional.

**A mis amigos:** que siempre estuvieron dándome ánimos para llegar a la meta.

**A mis maestros:** por su paciencia, entrega y enseñanza en este camino, sobre todo al Dr Samuel Liévano Torres por su guía y apoyo en la realización de este trabajo.

## **CONCENTRACIONES SERICAS DE CALCIO Y MAGNESIO EN MUJERES CON PREECLAMPSIA SEVERA.**

**Dra. J. Mendoza, Dr. S. Llevano-Torres, Dra. A. García, Dr. R. Rivera, QFB. L. Astrudillo, Alarcón M. L.**

### **INTRODUCCIÓN**

La Preeclampsia es una complicación grave y común del embarazo que ocurre con una frecuencia del 7 al 10% y una mortalidad del 6 al 10%.

Entre los mecanismos implicados en la patogénesis de la preeclampsia se ha establecido la posibilidad de que existan alteraciones en el metabolismo celular de los cationes, reconociendo su participación en los fenómenos de excitabilidad de las membranas celulares. Las alteraciones en el metabolismo de los electrolitos séricos se ha invocado como partícipes en los trastornos hipertensivos y aún como causa de los desórdenes convulsivos.

Recientemente se ha sugerido que en la aparición de hipertensión arterial existe un componente nutricional. Por otro lado se ha observado que la diferencia de Calcio ( $Ca^{2+}$ ) y magnesio ( $Mg^{2+}$ ) se halla frecuentemente asociada a individuos que padecen hipertensión arterial. En los casos de hipertensión gestacional, se han encontrado diferencias sensibles en la fracción renal del calcio, la cual se halla disminuida y podría estar relacionada con un incremento en el transporte activo de  $Ca^{2+}$  por la placenta.

El  $Mg^{2+}$  se ha encontrado bajo en pacientes con preeclampsia y la reducción de este en la dieta de las ratas de laboratorio produce disminución en el diámetro de la luz microvascular mientras que la hipermagnesemia aguda reduce el tono espontáneo o inducido por drogas en venas y arterias periféricas.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La relación Calcio/Magnesio está alterada en las pacientes con preeclampsia severa.

### **JUSTIFICACIÓN**

Conocer las alteraciones de los electrolitos séricos Ca y Mg presentes en la preeclampsia severa y compararla con los embarazos sanos para determinar la repercusión de dicha alteración.

### **OBJETIVO**

Identificar la relación Calcio/Magnesio en la preeclampsia severa y la del embarazo normal

### **HIPÓTESIS**

La relación Calcio/Magnesio está invertida en la preeclampsia severa.

### **MATERIAL Y MÉTODO**

Se incluyeron 100 pacientes en el periodo comprendido del 1° de Octubre del 2004 al 1° de Marzo del 2005 admitidas en el HGO #3 con embarazos mayores a 28 semanas tanto normales como complicados con preeclampsia severa, a las cuales se les extrajo una muestra de sangre de 5ml, la cual se centrifugó de 3000 a 3500 rpm durante 10 minutos, se separó el suero y se realizaron determinaciones de Ca y Mg por el aparato Monarca IL modelo 761.

### **RESULTADOS**

Se observó que no existió diferencia significativa en las concentraciones de Ca ( $p > 0.05$ ) de ambos grupos, sin embargo observamos que el Mg, se encontró con un incremento significativo ( $p < 0.0001$ ) con relación al grupo control. La relación Ca/Mg se encuentra disminuida significativamente en la preeclampsia ( $p < 0$ ) por un incremento real del Mg dado que no encontramos diferencia significativa en el calcio de ambos grupos.

Con relación al fósforo encontramos, una disminución significativa ( $p < 0.001$ ) en la preeclampsia dado a que su regulación es inversa con Mg por lo tanto la relación Ca/F está aumentada ( $p < 0.0001$ ).

Como era de esperarse la relación Mg/F se encuentra aumentada en las pacientes con preeclampsia ( $p < 0.0001$ )

## INDICE

I. Resumen.....	4
II. Antecedentes.....	6
III. Problema.....	36
IV. Hipótesis.....	37
V. Variables.....	38
VI. Criterios de Inclusión.....	39
VII. Criterios de no inclusión.....	40
VIII. Tamaño de muestra.....	41
IX. Material y Método.....	42
X. Manejo Estadístico.....	43
XI. Resultados.....	44
XII. Conclusiones.....	52
XIII. Anexos.....	53
XIV. Bibliografía.....	57

## ANTECEDENTES

### I. TRANSTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO

El adulto tiene de 1000-1500 gramos de Calcio; de él un 99% se encuentra en el esqueleto. Una parte del calcio plasmático (40%), se encuentra unido a proteínas, un 10% a bicarbonato, citrato ó fosfatos y el 50% restante como Calcio libre iónico, que es el único fisiológicamente activo. La concentración plasmática del calcio total es de 8,5-10,5 mg/ml, pero hay que corregirla con relación a las proteínas totales y más concretamente con los valores de albúmina sérica. También los cambios del pH alteran la unión del calcio con las proteínas: así un pH alcalino aumenta dicha unión produciendo una disminución de la fracción ionizada, mientras que el Calcio sérico total permanece inalterable. También la natremia puede afectar la unión del Calcio con la albúmina: así la hiponatremia menor de 120 mEq/l provoca un aumento del calcio unido a proteínas y la hipernatremia mayor de 155 mEq/l. una disminución de esta unión.

El metabolismo del calcio está regulado por la hormona paratiroidea (PTH), los metabolitos de la Vitamina D y la Calcitonina. La PTH aumenta el calcio sérico, ya que estimula la resorción ósea, aumenta la reabsorción renal y fomenta la conversión renal de la vitamina D hacia su metabolito activo el Calcitriol. La PTH aumenta la eliminación renal del fosfato. El calcio sérico regula la secreción de PTH a través de un mecanismo de retroalimentación: la hipocalcemia estimula la liberación de PTH mientras que la hipercalcemia la suprime. La vitamina D se



absorbe a través de los alimentos y se sintetiza en la piel tras la exposición solar; su metabolito activo el Calcitriol aumenta el calcio sérico; además aumenta la absorción de fosfato por el intestino.

### **HIPERCALCEMIA**

Hablamos de hipercalcemia , cuando se detectan cifras de calcio total superiores a 11 mg/dl y de calcio iónico superiores a 1,3 ml/L.

#### **Etiología:**

La mayoría de las hipercalcemias que se observan en pacientes hospitalizados se relacionan con enfermedades malignas (neoplasias de pulmón, mama y riñón, mielomas, linfomas, leucemias), pudiendo ser debidas a metástasis, producción de Paratohormona por el tumor, PGE ó factor activador de osteoclastos. Tras las neoplasias le siguen en frecuencia el hiperparatiroidismo primario y otras endocrinopatías (el hipertiroidismo, la acromegalia, el feocromocitoma aislado y la enfermedad de Addison, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis), También aparece en el fracaso renal y en el trasplante de riñón, en inmobilizaciones prolongadas, por uso de diuréticos tiazídicos, sobredosis de Vitamina. D, regímenes de hiperalimentación y en el aumento de las proteínas séricas, como en la hemoconcentración ó hipergammaglobulinemia debida a mieloma múltiple.

### **Cuadro Clínico:**

La hipercalcemia puede ser asintomática en un 10% de los casos; en el resto cuando el Calcio sérico es superior a 12 mgr/dl. aparecen síntomas variados como anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, ulcera péptica, pancreatitis, hipertensión arterial, tendencia a la intoxicación digitalica, letargo, confusión, obnubilación, coma, cansancio y debilidad muscular, así como poliuria debido quizás a un aumento del Calcio intracelular que altera la respuesta a la ADH ó bien a una alteración estructural renal con modificación en la acumulación de soluto en el intersticio medular, pudiéndose producir Insuficiencia Renal Aguda ó Crónica por nefritis intersticial, nefrocalcinosis, nefroesclerosis ó nefropatía obstructiva por nefrolitiasis. Las crisis hipercalcémicas se caracterizan por niveles de calcio mayores de 15 mg/dl; los síntomas acompañantes suelen ser: depleción volumétrica, encefalopatía metabólica y síntomas gastrointestinales. También puede haber insuficiencia renal oligoanúrica, obnubilación, coma, arritmias ventriculares, y en el electrocardiograma acortamiento del QT y aplanamiento del ST - T, de la onda T y taquicardias ventriculares espontáneas, siendo la mortalidad mayor del 20%.

### **Diagnóstico:**

Hay que determinar niveles de Calcio total, iónico, albúmina, pH, Sodio, Potasio, Magnesio y Fósforo. Determinar paratohormona y pruebas específicas para descartar existencia de tumor, litiasis y fracaso renal.

## **HIPOCALCEMIA**

Hablamos de hipocalcemia , cuando se detectan cifras de calcio total inferiores a 8,5 mg/dl y de calcio iónico inferiores a 1 ml/L.

### **Etiología:**

La causa mas frecuente es el hipoparatiroidismo; la parathormona (PTH) está disminuída. En el pseudohipoparatiroidismo la PTH está elevada, pero los órganos periféricos no responden. La hipomagnesemia produce hipocalcemia al suprimir la secreción de PTH, en la hipovitaminosis D que se produce por trastornos gastrointestinales (gastrectomía, resección intestinal etc.). En la insuficiencia renal la hipocalcemia es secundaria a la hiperfosfatemia que disminuye el nivel de calcio. También puede aparecer en la Pancreatitis Aguda, por precipitación del calcio en el tejido pancreático y por último en el llamado síndrome del hueso hambriento, que se da en las metástasis osteoblásticas por precipitación del calcio en el hueso.

### **Cuadro Clínico:**

Las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia aguda, consisten en parestesias, espasmo carpopedal, signo de Chvostek, que se puede detectar percutiendo el nervio facial, signo de Trousseau (consistente en mantener el manguito del esfigmomanómetro por encima de la tensión arterial sistólica, durante tres minutos, apareciendo espasmo carpiano, tetania, convulsiones, edema de papila). Las manifestaciones cardiovasculares son las manifestaciones clínicas más comunes

de la hipocalcemia en pacientes críticos, incluyendo hipotensión arterial, bradicardia, arritmias, fallo cardiaco, parada cardiorespiratoria, QT y T prolongado. Los neuromusculares incluyen: espasmo muscular, laringoespasmo, hiperreflexia, tetania y parestesias. En casos graves, espasmos de los músculos respiratorios o de la glotis con aparición de insuficiencia respiratoria.

## II. MANEJO TERAPEUTICO DE LAS ALTERACIONES DEL CALCIO

### Medidas Generales

1.- Canalizar Vía Central y enviar al laboratorio sangre para determinar gases, hemograma, urea, glucosa, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, osmolaridad, lípidos totales, proteínas totales y albúmina. Según los casos, determinar hormonas tiroideas, PTH, GOT, GPT, LDH, bilirrubina total y directa, amilasa, estudio de coagulación y en orina, sedimento, proteinuria, osmolaridad, glucosuria, amilasuria y calcio.

2. - Realizar radiografía simple de tórax y electrocardiograma.

3. - En los casos graves monitorización ECG continua.

4. - Tratamiento de la causa.

### Medidas Específicas

#### Hipocalcemia

a) Tratamiento:

En la hipocalcemia aguda sintomática se administra inicialmente 200-300 mg de Calcio (una ampolla de 10 ml al 10% contiene 90 mg de calcio) ó 1 amp. de Cloruro Calcico al 10% en 100 cc de glucosado 5% ministrar en 10 minutos, posteriormente 11 ampollas de gluconato calcico al 10% ó 2 ampollas de cloruro cálcico al 10% en 500 cc. de Glucosado al 5% y se ministra a una dosis de 2 mg/kg/h.

Simultáneamente se inicia con calcio oral 1 comprimido cada 6 horas y colecalciferol 1 comprimido cada 8 horas, si la hipocalcemia es crónica.

**b).- Precauciones y efectos secundarios:**

No se debe mezclar los derivados de calcio con ninguna solución, especialmente bicarbonato, ya que puede precipitar. Hay que corregir antes la hiperfosfatemia e hipomagnesemia concomitante, especialmente si esta es menor de 1 mg/dl. Los efectos adversos del tratamiento de calcio, incluyen hipercalcemia, bradicardia, náuseas, vómitos, precipitación de calcio en el tejido y toxicidad digitalica.

**Hipercalcemia**

**a).- Tratamiento:**

1.-Perfundir suero salino al 0,9% para mantener PVC de 8-10 cm H20 y dependiendo del grado de deshidratación y de la tolerancia cardiovascular a la expansión de volumen. Suele requerirse de 2,5 a 4 litros en las 24 h.

2.-Simultáneamente se administra furosemida en 80 mgr cada 2 horas, disminuyendo luego paulatinamente a medida que se normaliza la calcemia, suelen ser suficientes dosis de 10-20 mgr. cada 6-8 horas.

3.-Si la calcemia es superior a 12 y es sintomática ó es superior a 16 mEq/L, aunque este asintomático, administrar simultáneamente calcitonina 4 U/kg/12 h. SC o IM o 0,5- 1,5 U/Kg./h en infusión, para lo cual se diluye un vial de 100 U. en 100 cc. de suero glucosado al 5%, perfundiéndose a un ritmo de 50-100 ml/h ó calcitonina spray nasal a la misma dosis. Se puede repetir a las 24-48 horas ó aumentar a 8 U/kg./cada 8 horas

### III. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL MAGNESIO

El Magnesio, es el segundo catión intracelular más abundante del cuerpo humano después del Potasio, siendo esencial en gran numero de procesos enzimáticos y metabólicos. El magnesio es un cofactor de todas las reacciones enzimáticas que involucran al ATP y forma parte de la bomba de membrana que mantiene la excitabilidad eléctrica de las células musculares y nerviosas. Una de las características mas significativas del magnesio es la distribución no uniforme del ión en los compartimentos líquidos del organismo; más de la mitad de los depósitos corporales totales se localizan en el hueso y menos de un 1% en el plasma.

La distribución del Magnesio en adultos es, en el hueso un 55%, en músculo 27%, y en tejidos blandos 20%, ( los niveles séricos pueden ser normales, frente a una depleción ó un exceso de este ión).

La ingestión diaria recomendada de magnesio es de 6-10 mg/kg./dia.; su concentración en sangre es de 1.7 a 2.4 mg/dl; alrededor de un 30% del magnesio en sangre está ligado a las proteínas, el restante de forma ionizada, constituyendo una fracción difusible. Se absorbe fundamentalmente en el ileon. Normalmente solo un 5% del Magnesio se elimina por la orina, pero el riñón es el órgano principal que regula su concentración sérica, modificando su excreción o reabsorción a nivel del Asa de Henle. Así la PTH, Vitamina D, la depleción del liquido extracelular, y la hipocalcemia aumentan la reabsorción. mientras que la expansión de liquido extravascular, los vasodilatadores renales, la hiperglucemia, la hipercalcemia, los diuréticos de Asa, y la diuresis osmótica la disminuyen.

#### **IV. MANEJO DE LA DEPLECION DEL MAGNESIO. (HIPOMAGNESEMIA)**

La depleción de Magnesio (cifras menores de 1.6 mg/dl) , suele ser la anomalía electrolítica más común en pacientes hospitalizados. Esto suele deberse a la falta de ingesta en las soluciones intravenosas, aporte de diuréticos, aminoglucósidos y otros fármacos que aumentan la excreción urinaria. La prevalencia es desconocida, debido a que se mide en el suero y una concentración sérica normal, no descarta una hipomagnesemia.

### **Principales causas de déficit de Magnesio:**

- a).-Administración de diuréticos, que inhiben la reabsorción de Na en el Asa de Henle (furosemida y ácido etacrínico), y también bloquean la reabsorción de Magnesio y aumentan las pérdidas urinarias.
- b).- Aporte de aminoglucósidos; aproximadamente un 30% de los que los reciben desarrollan hipomagnesemia. El mecanismo es similar al de los diuréticos.
- c).-Alcoholismo en los primeros días de hospitalización por abstinencia.
- d).- La diarrea (las secreciones del tracto gastrointestinal inferior son ricas en Magnesio)
- e).-Reducción de la ingesta; es poco probable como causa única..
- f).-Aporte de fluidos intravenosos sin Magnesio.
- g). -Administración de Digital, Anfotericina, Ciclofosforina, y Pentamidina.
- h).-Disfunción túbulo renal.
- i).- Recuperación de la hipotermia.

### **Marcadores Clínicos de la Hipomagnesemia.**

Dado que los niveles séricos de Magnesio pueden ser engañosos, por ello es preciso valorar la situación clínica. La depleción de Magnesio suele asociarse con otras alteraciones electrolíticas (Hipokalemia en un 40% con hipomagnesemia,



hipofosfatemia en un 30%, Hiponatremia en un 27% y hipocalcemia en el 22%). La hipokalemia es un dato frecuente en la hipomagnesemia y el déficit se debe corregir antes de que sea posible hacerlo con el Potasio. El vínculo entre hipocalcemia e hipomagnesemia, es la disminución de la secreción de la hormona paratiroidea.

*Arritmias en el Infarto Agudo de Miocardio (I.A.M):* La depleción de Magnesio se considera como factor de riesgo en la aparición de arritmias en el infarto agudo del miocardio. La depleción de Magnesio puede precipitar el vasoespasmo coronario, porque aumenta el ingreso de calcio en el músculo liso vascular.

*Cardiotoxicidad por Digital:* La depleción de Magnesio, desempeña un papel importante en la potenciación de las arritmias inducidas por digital y puede ser más importante que la hipokalemia para incrementar el riesgo de cardiotoxicidad por esta droga. Por ello se debe considerar el déficit de Magnesio en toda sospecha de toxicidad digitalica. El magnesio, puede ser efectivo para abolir las taquiarritmias inducidas por digital, aun cuando los niveles séricos sean normales.

*Arritmias Rebeldes:* Las arritmias rebeldes pueden responder a veces al Magnesio intravenoso, cuando fracasa la terapia antiarrítmica convencional. No está claro si es por una acción antiarrítmica específica del Magnesio ó por depleción de este.

*Fuerza Muscular:* Existen datos aislados de debilidad muscular asociada con hipomagnesemia, que incluye la debilidad de los músculos respiratorios.

Los siguientes signos son infrecuentes ó tienen significación clínica dudosa:

Excitabilidad neuromuscular, convulsiones, trastornos psiquiátricos, QT alargado y temblor.

## **V. TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES DEL MAGNESIO.**

### **Manejo de la Hipomagnesemia.**

Cuando los niveles de magnesio sanguíneos son inferiores a 1 mEq/l. el déficit es de aproximadamente de 1-2 mEq/Kg .La dosis a administrar será el doble del déficit. El primer día se aporta la mitad y el resto en 3 a 5 días. Habitualmente se emplea reposición oral en forma de sales halógenas ó lactato de magnesio a dosis de 20-40 mEq/día repartidos en tres tomas. En casos de déficit graves disolver 6 gr. de sulfato de magnesio en 500 ml de glucosado al 5% a pasar en 6 horas, aportando el resto del déficit calculado en 24-48 horas, en una solución similar. En caso de arritmias ventriculares, administrar 1.5 gr en 1 minuto seguidas de perfusión de 9 gr. en 500 cc. de glucosado al 5% en 6 h.

Durante el aporte de Magnesio, hay que vigilar la frecuencia respiratoria, reflejos tendinosos, diuresis, electrocardiograma, y niveles sanguíneos de magnesio.

### **Manejo de la Hipermagnesemia.**

Perfundir suero salino 500 ml. para mantener PVC entre 8-10 cm H20. Administrar furosemida 20-40 mgr. IV.

En caso de alteraciones ECG administrar 10 ml. de Gluconato Calcico IV.

Hay que tener las siguientes precauciones: En caso de insuficiencia renal, se debe dializar. La furosemida, además de depleción de volumen puede provocar hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia, alcalosis metabólica, calambres musculares, anorexia, astenia, sordera, cefaleas, mareos, vómitos y elevación de la urea y creatinina.

## **VI. PREECLAMPSIA**

La Preeclampsia es una complicación grave y común del embarazo que ocurre con una frecuencia del 7 al 10% y una mortalidad del 6 al 10% (1).

Entre los mecanismos implicados en la patogénesis de la preeclampsia se ha establecido la posibilidad de que existan alteraciones en el metabolismo celular de los cationes, reconociendo su participación en los fenómenos de excitabilidad de las membranas celulares. Las alteraciones en el metabolismo de los electrolitos séricos se ha invocado como partícipes en los trastornos hipertensivos y aún como causa de los desórdenes convulsivos (2).

Recientemente se ha sugerido que en la aparición de hipertensión arterial existe un componente nutricional(3-8). Por otro lado se ha observado que la diferencia de Calcio ( $Ca^{+}$ ) y magnesio ( $Mg^{+}$ ) se halla frecuentemente asociada a individuos que padecen hipertensión arterial(9 y 10). Sin embargo en los casos de hipertensión gestacional, no se han encontrado diferencias sensibles en los niveles de calcio plasmático, respecto a embarazos normales (11) aunque si en la fracción renal de este, que se halla disminuida (12) y podría estar relacionada con un incremento en el transporte activo de  $Ca^{2+}$  por la placenta, ya que esta representa el único

sistema extrarenal para la 1-alfa-hidroxilación de 25- hidroxivitamina-D (13), no obstante se ha podido apreciar que la administración de suplementos de calcio disminuye la sensibilidad vascular a angiotensina-II durante el embarazo.

El Mg  $2+$  se ha encontrado bajo en pacientes con preeclampsia (14) y la reducción de este en la dieta de las ratas de laboratorio produce disminución en el diámetro de la luz microvascular (15) mientras que la hipermagnasemia aguda reduce el tono espontáneo o inducido por drogas en venas y arterias periféricas.

La concentración baja de  $Ca^{2+}$  en presencia de niveles elevados de Mg  $2+$  en el plasma de pacientes con preeclampsia, coincide con la detección de cifras de creatinina aumentadas (16).

Las concentraciones de  $Ca^{2+}$  dentro de la célula son  $10^3$  a  $10^4$  veces menores que fuera de ella, esta observación podría sugerir que por algún factor el ion  $Ca^{2+}$  no puede ser expedito del interior de la célula tal y como sucede en condiciones normales a expensas de la bomba de  $Ca^{2+}$  y en consecuencia éste tiende a quedarse en su interior dando como resultado una disminución de sus niveles en plasma desplazando además al Mg  $2+$  intracelular lo que contribuirá a una inversión de la relación  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$  en la circulación en general. Así los niveles de  $Ca^{2+}$  sérico disminuye en la hipertensión gestacional, sin que aparentemente se guarde correlación con el grado de depuración renal. (16).

La suplementación con calcio ha sido relacionada con la profilaxis de la preeclampsia. Esta bien documentado que un incremento en el calcio celular se encuentra acompañado de aumento en la presión sanguínea y causa que el endotelio de los vasos sea susceptible a efectos constrictores tales como los de la angiotensina (17). También hay una fuerte relación entre la concentración de

calcio extra celular y la síntesis de prostaglandina I-2 (PGI-2) (18). Varios estudios en diferentes países se han encaminado para determinar el efecto de la suplementación de calcio para reducir la preeclampsia entre mujeres embarazadas(19-22)

Durante la gestación se producen en la fisiología materna, importantes cambios metabólicos para adaptarse a la nueva situación de embarazo, este representa un periodo especial de demandas de calcio. El transporte de Ca ionizado de madre a feto se incrementa de 50mg por día a las 20 semanas a 350 mg al día a las 35 semanas (23). Por otro lado, los ajustes del metabolismo del Ca materno están inhibidos especialmente durante la gestación, se han reportado incrementos en la excreción renal de Ca, debido muy probablemente a un aumento en la filtración glomerular(23). Así se Requieren 2gr de Ca en la ingesta diaria para cubrir las demandas fetales.

El calcio óseo materno es preservado durante la gestación, la absorción de Ca se incrementa de 27% antes de la gestación hasta un 50% durante la gestación, por otro lado, también aumenta su eliminación en la orina, oscilando de 30 a 620mg por día, siempre que no haya déficit de vitamina D3, pues en tal caso, no aumenta la filtración glomerular, ocasionando hipercalciuria debida a la disminución de la reabsorción tubular atribuida a los niveles elevados de estrógenos.

## **VII. FARMACOLOGÍA CLÍNICA DEL SULFATO DE MAGNESIO APLICADA A LA OBSTETRICIA**

El uso del sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>) en obstetricia, ha causado controversia, a pesar de años de experiencia con su uso. El MgSO<sub>4</sub> fue usado por primera vez

para prevenir las convulsiones eclámpicas en 1906 por Horn en Alemania, quien la inyectaba intratecalmente (24). Un régimen intramuscular fue usado en 1926 para prevenir las convulsiones recurrentes en mujeres con eclampsia(25) y por vía intravenosa en 1933 en las mujeres con preeclampsia y eclampsia(26).

A pesar de las indicaciones tempranas de su potencial, la elección del MgSO<sub>4</sub> para la profilaxis de las convulsiones ha tendido a variaciones enormes. En los Estados Unidos, por ejemplo, el MgSO<sub>4</sub> es el anticonvulsivante de elección para mujeres tanto con eclampsia como con preeclampsia (27), Mientras que en Reino Unido en 1992 es usado por solo 2% de los Obstetras(28). A través de los años el uso de MgSO<sub>4</sub> para preeclampsia/eclampsia ha sido considerado mas como una convicción religiosa que como un tratamiento científico establecido(29). El estudio colaborativo de Eclampsia(30) ha mostrado evidencia irrefutable de la superioridad del MgSO<sub>4</sub> comparado con el diazepam y la fenitoina en la prevención de las convulsiones recurrentes en mujeres con eclampsia.. Otros estudios recientes indican que el MgSO<sub>4</sub> tiene beneficios potenciales para el feto(31) y puede reducir de manera significativa la incidencia de convulsiones eclámpicas en las mujeres con preeclampsia(32). El propósito de revisar la farmacología clínica del MgSO<sub>4</sub> aplicada a la práctica obstetrica puede servir como fuente de referencia para comprender sus alcances en el metabolismo del magnesio.

### **Administración**

Los dos regimenes mas usados para la administración del MgSO<sub>4</sub> son el intramuscular introducido por Prichard(33), y el continuo intravenoso recomendado por Zuspan(34). En el régimen intramuscular, una dosis continua intravenosa de 4

g (usualmente en 20% de solución) es dada durante 5 minutos (preferiblemente de 10-15 min) seguida inmediatamente por 5g (usualmente en 50% de solución) en una inyección intramuscular profunda, en el cuadrante superior de cada nalga. La terapia de mantenimiento consiste en dar 5 g adicionales por vía intramuscular cada cuatro horas, debiendo ser continuado por 24 horas después de la última convulsión. Alternativamente el régimen intravenoso incluye dosis de 4gr intravenosos (5g es usado en algunos centros) seguida por una infusión intravenosa de 1g/h continuado por 24 horas después de la última convulsión. Si la convulsión recurre, en ambos regímenes deben darse 2-4g adicionales (dependiendo del peso de la mujer, 2g si es mayor a 70Kg) deben ser dados intravenosamente durante 5 minutos.

Existe controversia con la dosis óptima de mantenimiento. Una infusión de 1 g/h se usa frecuentemente, pero algunos autores han sugerido 2g/h (35-36) e incluso sugieren que 3g/h (35) debe ser usado para las primeras 3 horas de tratamiento en algunos casos. Sibai(37) ha evaluado varias modificaciones del régimen intravenoso para conseguir niveles adecuados de magnesio a través de infusión y recomienda 6gr de dosis inicial seguida de dosis de 2 g/h de mantenimiento. Dosis mas altas usadas normalmente en protocolos para la profilaxia

de convulsiones eclámpicas, algunas veces han sido requeridas para detener la amenaza de parto pretérmino(38).

El Magnesio puede ser administrado oralmente como una preparación de gluconato (2gr cada cuatro horas) y esta también disponible en formulaciones de liberación prolongada. El Magnesio oral es tan efectivo y asociado con pocos

efectos colaterales comparado con los agentes B- adrenérgicos(39), y puede ser usado para la terapia tocolítica.

### **Distribución y niveles en el plasma**

Los niveles plasmáticos maternos después de la administración parenteral dependen del volumen de distribución y de la excreción renal del ión magnesio. En presencia de oliguria severa o daño renal avanzado, el volumen de distribución solo determina la concentración sérica. La infusión de magnesio se distribuye rápidamente a través del espacio extracelular (40) y algo es absorbido por el hueso(40-41) pero nada por eritrocitos(24-41). Una dosis inicial intravenosa de 4 a 6 gr resulta en niveles plasmáticos inmediatos y crecientes de 2.1 – 3.8mmol/L los cuales disminuyen de 1.3 – 1.7mmol/L después de 60 minutos; después de 90 minutos, cerca del 50% de la infusión del magnesio se distribuye hacia hueso y otras células(37). Una demora en los niveles pico fue notada por Chesley(40), quien encontró que el pico máximo es a los 60 minutos. Una meseta constante del nivel plasmático sucede cuando la excreción urinaria del magnesio iguala al rango de infusión (42). Con una infusión de 1g/h, los niveles de MgSO<sub>4</sub> después de 24 horas alcanzan un nivel de 1.7mmol/L; con un rango de infusión de 2 g/h; esto ocurrirá a las seis u ocho horas a nivel de 2.2 mmol/L.

Varios autores(43-44) observaron que la concentración de magnesio en el plasma se incrementa gradualmente después de las inyecciones intramusculares, con 90-120 minutos como tiempo requerido para alcanzar los niveles máximos en el plasma, y realmente, esta fue la base para iniciar la terapia con dosis intravenosa. La rápida distribución del magnesio, es la manera de prevenir la acumulación y las



concentraciones tóxicas en el plasma (40). Datos de Sibai y colaboradores (35) sugieren que los niveles consistentes deben ser menores de 1.7mmol/L usando un régimen de 1g/h. En contraste, un rango de niveles séricos de 1.7 a 3.3mmol/L con 2g/h en infusión de mantenimiento (37).

Si bien estos niveles terapéuticos de magnesio no son simplemente aceptados. Pritchard(45) sugiere que niveles de 2.0 a 3.5 mmol/L y 1.8 a 3.0 mmol/L son satisfactorios para mujeres con preeclampsia severa y moderada respectivamente. Otros autores (42) sugieren que los niveles pueden ser más bajos de los recomendados por Pritchard. En general los niveles terapéuticos son considerados entre 2 y 4 mmol/L., sin embargo, esto es basado en experiencia clínica y no directamente relacionado a la supresión de convulsiones eclámpicas. Elliot(38) sugiere que el nivel sérico materno de magnesio de 2.3 a 3.1 mmol/L es necesario para inhibir las contracciones. Sin embargo la preeclampsia eclámpsia y la amenaza de parto pretérmino, utilizan diferentes rangos terapéuticos, a pesar de los valores séricos similares (46).

### **Excreción**

El magnesio es excretado casi exclusivamente por el riñón y después de cuatro horas cerca del 50% de la dosis infundida es excretada por la orina (37). La depuración renal de magnesio se incrementa de manera lineal con un incremento de los niveles plasmáticos (47). En presencia de oliguria o daño renal significativo, la dosis de mantenimiento debe ser reducida o suspendida y los niveles plasmáticos maternos deben ser monitorizados frecuentemente.

Cruikshank(48) y cols. demostraron que la excreción urinaria de magnesio se incrementa veinte veces durante la infusión de MgSO<sub>4</sub>; 75% de la dosis infundida fue excretada durante la infusión; 24 hrs después de la infusión, 90% había sido eliminada. Pritchard(33) demostró que el 99% del magnesio en bolos intravenosos de 4gr de MgSO<sub>4</sub> había sido excretado dentro de 24 horas. Chesley y Tepper(47) observaron una excreción del 44% de una dosis de 10g intramuscular dentro de cuatro horas y Chesley(40) encontró que del 38% al 53% en una dosis de 13g (10g intramuscular y 3 g intravenosamente) fueron excretados en 4 horas.

### **Toxicidad y Efectos colaterales**

El primer signo de la toxicidad del magnesio es usualmente la pérdida del reflejo patelar. Esto ocurre cuando los niveles plasmáticos son mayores a 5 mmol/L, la depresión respiratoria ocurre a niveles mayores a 6mmol/L(49). Otro signo y síntoma temprano de toxicidad incluye náusea, mareo, ruborización, somnolencia, visión doble, alteraciones del lenguaje y debilidad (usualmente con 3.8 a 5 mmol/L)(37) Parálisis muscular y respiratoria puede desarrollarse con niveles plasmáticos de 6.3 a 7.1 mmol/L(37) Falla cardíaca se desarrolla con niveles plasmáticos de 12.5 a 14.6 mmol/L(50).

La toxicidad del magnesio es extremadamente rara con una preparación correcta de la infusión de magnesio y una adecuada monitorización clínica(51).

Es importante mantener una ampolla que contenga 1 gr (10mL en 10% de solución) de gluconato de calcio al lado de la cama para ser usado para administración intravenosa en caso de toxicidad por magnesio. Esta medicación debe ser administrada lentamente para evitar hipotensión y bradicardia. En caso

de paro cardiorrespiratorio, el paciente debe ser intubado inmediatamente y manejado con ventilación asistida hasta que tenga respiración espontánea.

No hay contraindicaciones absolutas para la terapia con magnesio, otras como quizá la miastenia gravis y el daño del músculo cardíaco, son particularmente asociadas con defectos de la conducción.

### **Efectos en el sistema nervioso y cerebrovascular.**

El mecanismo y sitio de acción del MgSO<sub>4</sub> es aun desconocido y tema de debate. Algunos autores (52-53) creen que su acción se encuentra principalmente en la unión neuromuscular, con un mínimo de efectos centrales, otros autores (45) creen que su mecanismo de acción es central, con mínimos efectos en el bloqueo neuromuscular. Esto ha sugerido (52) que en la eclampsia algunos efectos centrales del MgSO<sub>4</sub> se deban a resultados en la introducción a través de la barrera hematoencefálica del ion Mg<sup>++</sup>.

Katz y cols.(54) reportaron que el MgSO<sub>4</sub> suprime las convulsiones electroencefalográficas inducidas por oxígeno hiperbárico en ratas de laboratorio y como esto ocurre con una barrera hematoencefálica intacta, sugieren que el MgSO<sub>4</sub> debe trabajar a través de un proceso enzimático de regulación de calcio intraneural que alterna con la excitabilidad neuronal y produce convulsiones. La entrada de calcio hacia las neuronas es regulada, entre otras cosas, por canales receptores de aminoácidos excitatorios específicos(55). Aminoácidos excitatorios tales como L-glutamato y L-aspartato, son los mayores neurotransmisores en el sistema nervioso central(56). Estos neurotransmisores producen sus efectos al

interactuar con receptores específicos en la superficie celular, los receptores de aminoácidos excitatorios(57).

El receptor N-metil- D-aspartato (NMDA) es el mejor subtipo conocido de receptores de aminoácidos excitatorios. El receptor NMDA es bloqueado por el ión Magnesio(56). Esto ha demostrado que la actividad anticonvulsivante del MgSO<sub>4</sub> puede ser mediada por el bloqueo o supresión de la activación del receptor NMDA(58-59).

Aunque la causa de las convulsiones en la preeclampsia no ha sido definitivamente establecida, la preeclampsia y la eclampsia se caracterizan por un vasoespasmo intenso y la sensibilidad incrementada a sustancias presoras. Esto ha permitido establecer que las convulsiones son el resultado de una disminución del flujo cerebral. El vasoespasmo en la preeclampsia se piensa es consecuencia de la disfunción endotelial, la cual se cree se debe al daño mediado por radicales libres. El MgSO<sub>4</sub> es un vasodilatador potente, especialmente en la vasculatura cerebral, y la administración de MgSO<sub>4</sub> a mujeres con preeclampsia reduce el espasmo arterial intracerebral, medido por Doppler de la arteria cerebral media(60). Evidencia de la disminución de la resistencia cerebrovascular por la administración del MgSO<sub>4</sub> es dada por estudios Doppler en las arterias carótida y cerebral media en mujeres con preeclampsia severa(61) y eclampsia(62) respectivamente. El MgSO<sub>4</sub> tanto *in vivo*(63) como *in vitro*(64), aumenta la producción del vasodilatador endotelial, la prostaciclina, El Magnesio también protege contra el daño provocado a las células endoteliales por los radicales libres *in vitro*(65).

### Efectos cardiovasculares y respiratorios

Si bien es reconocido como un anticonvulsivante, una disminución significativa en la presión sanguínea ha sido observada durante el uso de las dosis terapéuticas recomendadas de  $MgSO_4$ . Pritchard(33) encontró diversos efectos del  $MgSO_4$  en la presión sanguínea y creyó que la acción hipotensora era transitoria.

James y cols.(66) demostraron una reducción de la resistencia vascular sistémica lo cual confirma las propiedades vasodilatadores del  $Mg^{++}$  previamente demostradas en animales(67) y humanos(68). Las propiedades vasodilatadoras pueden estar relacionadas con el efecto del magnesio en el movimiento o transporte del calcio a través de las membranas vasculares e intracelularmente. Además, el magnesio puede tener un rol en la regulación del tono vascular, la reactividad vascular o la resistencia vascular (69). La ausencia en los efectos de la presión venosa, sugieren que el mayor rol del  $MgSO_4$  en animales intactos, es mayor sobre los vasos de resistencia mas que en los de capacitancia(63), si bien esta hipótesis ha sido cuestionada(70).

La hipotensión no ha sido evidentemente producida por el  $MgSO_4$  en el manejo de la hipertensión inducida por el embarazo (44-51). Parte de la explicación para este hallazgo puede ser el rápido aclaramiento del  $MgSO_4$  del plasma. Altos niveles de  $Mg^{++}$  son difíciles de mantener con una función renal normal (66).

El magnesio tiene una acción inotrópica negativa, inhibe la fuerza de contracción del músculo cardíaco (71) aunque el efecto es menor en tanto que los niveles de calcio se encuentren en límites normales(72).

El magnesio cuando es usado en perros de experimentación, ha demostrado producir cambios electrocardiográficos, tales como prolongación del intervalo PR y del complejo QRS(73). James y cols.(66) observaron que niveles de magnesio usados en la práctica clínica podrían producir anomalías en el Electrocardiograma como prolongación o fallas en la conducción atrial.

El MgSO<sub>4</sub> tiende a disminuir la frecuencia respiratoria materna en humanos(61). Se han reportado casos en donde al usar MgSO<sub>4</sub> como agente tocolítico puede estar asociado con el riesgo de edema pulmonar(74). Yeast y cols.(46) han demostrado que la terapia parenteral del MgSO<sub>4</sub> no causa cambios significantes en los valores de la presión coloidosmótica, hasta 48 hrs de terapia continua; demostrando valores menores en mujeres con preeclampsia que con amenaza de parto pretérmino y el uso de corticoesteroides con MgSO<sub>4</sub> resulto en valores mayores que en pacientes que no se administró esteroides. Otro factor de riesgo para desencadenar edema pulmonar, es la anemia y el embarazo múltiple(74).

La importancia del daño endotelial en la fisiopatología de la preeclampsia se ha establecido. El endotelio regula la actividad de la musculatura lisa a través de la producción de vasoconstrictores y vasodilatadores. Barton y cols, demostró que la excreción de monofosfato de guanosina ciclico incrementa en mujeres con preeclampsia durante la infusión de MgSO<sub>4</sub>. El monofosfato de guanosina cíclico es el segundo mensajero en la cascada de los efectos relacionados con el relajamiento del endotelio; un conocido medidor de la relajación de la musculatura lisa. El factor relajante de endotelio es conocido como oxido nítrico.

Un incremento en la producción de la prostaciclina renal se ha reportado en pacientes con amenaza de parto pretérmino después de la infusión de

MgSO<sub>4</sub>(78). Estudios in vitro demuestran que el MgSO<sub>4</sub> puede incrementar la producción endotelial de prostaciclina(64). Mastrogiannis y cols.(79), han observado una reducción importante en los niveles de endotelina-1 después de la terapia con MgSO<sub>4</sub> estos efectos estaban limitados a mujeres con preeclampsia. La endotelina-1 es el mas potente vasoconstrictor natural identificado. Otros autores (80-81) demostraron que el MgSO<sub>4</sub> reduce o disminuye la actividad de otras sustancias vasoconstrictoras, El Mg<sup>++</sup> posee propiedades de antiagregante plaquetario(82) y parece prolongar el tiempo de sangrado en el embarazo(83).

### **Transferencia placentaria**

El Magnesio cruza la placenta (33-38) y los niveles de magnesio fetales, equivalen a los niveles maternos(84), Se cree que un equilibrio entre madre y feto usualmente ocurre a las 2 hrs(33). Hallak y cols.(85) demostraron que los niveles de magnesio se incrementan en el plasma fetal a la hora y en el líquido amniótico a las tres horas después de su administración intravenosa. Ellos postulan que esto esta relacionado con la excreción urinaria fetal del MgSO<sub>4</sub> como la fuente primaria del magnesio en el líquido amniótico. La administración prolongada de MgSO<sub>4</sub> a la madre ocasiona acumulación del Magnesio en el líquido amniótico (86).

### **Actividad Uterina**

El efecto tocolítico del MgSO<sub>4</sub> fue inicialmente reportado por Hall y cols.(87) en 1959. Stallworth y cols.(88) encontraron una disminución en la frecuencia de las contracciones durante la administración de MgSO pero no cambios significantes en la intensidad de las contracciones uterinas. Estos autores concluyeron que es

probable que no haya un efecto tocolítico significativo del MgSO<sub>4</sub> cuando se usa como tratamiento de preeclampsia en mujeres con embarazo a término en trabajo de parto. Atkinson y cols.(89) demostraron que, comparado con la fenitoina, el MgSO<sub>4</sub> en la profilaxis de las convulsiones en mujeres embarazadas con hipertensión, no prolongaba la inducción de parto y por consiguiente no incrementaba los nacimientos por cesárea. Wittin y cols.(90) también han demostrado que el uso de MgSO<sub>4</sub> durante el trabajo de parto en mujeres con preeclampsia moderada en embarazos a término, no afecta el trabajo de parto pero favorece el uso de dosis mayores de oxitocina. Un meta análisis de estudios clínicos del MgSO<sub>4</sub> usado como agente tocolítico, no da evidencia de que sea más efectivo en el tratamiento de parto pretérmino que el uso de betamiméticos o el placebo(91-92).

#### **Flujo sanguíneo placentario**

Estudios en los componentes fetales y maternos en el flujo placentario indican que el MgSO<sub>4</sub> tiene un efecto vasodilatador, pero la evidencia clínica es aun incierta. Harbert y cols. (93) demostraron que el flujo sanguíneo uterino en los monos aumenta en respuesta a una infusión con MgSO<sub>4</sub>. Estudios aislados en humanos (94) y en animales experimentales (95-96) han demostrado que la infusión con Mg<sup>++</sup> incrementa el flujo sanguíneo placentario.

#### **Efectos en el latido cardiaco fetal**

El efecto del MgSO<sub>4</sub> en la variabilidad del latido cardiaco fetal (VLCF) ha sido tema de controversia. Babaknia y Niebyl (97) determino disminución en la VLCF a corto



plazo sin asociación en la VLCF a largo plazo. Petrie y cols.(98), reportaron un incremento en ambas, en 10 mujeres que recibían 2 gr en bolo de MgSO<sub>4</sub>. Stallworth y cols, estudiaron 19 mujeres y observaron que no había diferencia significativa en ninguna de las dos variabilidades, mientras el magnesio se administraba tanto por vía intravenosa como intramuscular. Canez y cols.(99) notaron efectos no significantes en la variabilidad en 57 pacientes tratadas con MgSO<sub>4</sub> intravenoso.

Atkinson y cols.(100), usaron un análisis computarizado del latido cardiaco fetal y concluyeron que si bien el MgSO<sub>4</sub> estaba asociado con una disminución significativa de la variabilidad a corto plazo, la disminución no tenía significancia clínica, sin embargo, no estaba asociado con disminución en la variabilidad a largo plazo o en el número de aceleraciones medidas.

#### **Efecto en el feto y recién nacido**

Algunos autores han indicado que el MgSO<sub>4</sub> intravenoso disminuye la respiración fetal, contribuyendo a una disminución en el puntaje del perfil biofísico en fetos a término (101-102). Gray y cols.(103) encontraron que la administración de MgSO<sub>4</sub> intravenoso para tocolisis no tenía un efecto significativo en los componentes del perfil biofísico o en la salud de fetos pretérmino.

Una aparente disminución del calcio plasmático ha sido reportada en fetos de madres tratadas con MgSO<sub>4</sub>(104). Otros (105) han reportado que la terapia materna con MgSO<sub>4</sub> no causa hipocalcemia neonatal y que la hipermagnesemia neonatal se resuelve dentro de las primeras 48 horas de vida. El feto es parcialmente protegido de la hipocalcemia y la hipermagnesemia por la placenta

(42). Aunque una depresión clínica neurológica ha sido reportada en recién nacidos de mujeres tratadas por preeclampsia con  $MgSO_4$ (106), la presencia de efectos adversos es muy rara(107).

Kuban y cols.(108) notaron que la administración de  $MgSO_4$  para prevenir el parto pretérmino parecía proteger contra hemorragia cerebral, La magnitud del efecto aparente fue substancial y los autores argumentaron que podría ser causal. En un modelo experimental de asfixia al nacimiento, el magnesio solo (109) o combinado(110) estaba asociado a menor evidencia de daño cerebral y la administración de magnesio podía disminuir el daño neuronal secundario seguido de daño cerebral(111-112).

El  $MgSO_4$  ha sido asociado con sobrevivencia neonatal en infantes con extremado bajo peso al nacer (113), y con bajo riesgo de daño cerebral en sobrevivientes con extremadamente bajo peso al nacimiento(114).

#### **Efectos del magnesio sobre procedimientos anestésicos**

En la placa neuromuscular el magnesio disminuye la acción presináptica de la acetilcolina. Una reducción en la sensibilidad de la membrana postsináptica y disminución en la excitabilidad de las fibras musculares ha sido también reportada(115-116).

El magnesio ha demostrado que potencia la actividad tanto en la polarización como en la despolarización de los agentes bloqueadores neuromusculares(117-118).

Dosis simples de succinilcolina pueden ser usadas de manera segura para facilitar la intubación traqueal sin riesgo de aumentar la relajación o producir una parálisis

prolongada (120). Estos hallazgos no pueden aplicarse cuando son usadas dosis repetidas de succinilcolina(118).

El Magnesio parece no prolongar la duración de la acción de la succinilcolina pero la interacción entre el magnesio y los relajantes no despolarizantes debe tenerse en mente y si esta combinación tiene que ser usada, entonces la dosis del relajante debe disminuirse (119). El Magnesio ha demostrado que permite un adecuado control de la respuesta cardiovascular en respuesta a la intubación en pacientes con hipertensión gestacional (121-122).

Las propiedades vasodilatadores del MgSO<sub>4</sub> pueden teóricamente incrementar los riesgo de hipotensión materna con la anestesia epidural, pero la evidencia clínica muestra que no existe problema (95).

### **Interacción con medicamentos**

Ocasionalmente una paciente es simultáneamente expuesta al MgSO<sub>4</sub> y a la nifedipina y como ambos agentes son bloqueadores de los canales de calcio, alguna interacción debe esperarse. Un efecto depresivo en la presión sanguínea ha sido observado cuando estos agentes son combinados (123), Casos reportados sugieren que la nifedipina puede potenciar el efecto de bloqueo neuromuscular y por consiguiente la toxicidad del MgSO<sub>4</sub>(124-125). Fenakel y cols.(126) estudiaron el uso de nifedipina en mujeres que estaban recibiendo MgSO<sub>4</sub> y encontraron un control efectivo de la presión sanguínea el 96% de las mujeres sin efectos indeseables y ningún caso de hipotensión en los 24 casos estudiados. Esto podría hacer parecer que el riesgo de la interacción teóricamente existe pero en la práctica es poco común.

### **Excreción de magnesio en la leche materna**

Cruikshank y cols.(127) han demostrado que el tratamiento intraparto con  $MgSO_4$  incrementa significativamente los niveles de magnesio en el calostro por solo 34 horas después de discontinuar la infusión. Después de 24 horas los niveles en la leche materna son similares a los de las mujeres control. Un infante alimentado al seno materno podría recibir solo 1.5mg de magnesio más que los infantes de madres sin tratamiento.

### **Efecto en la homeostasis del calcio materno**

La hipocalcemia materna seguida de terapia con  $MgSO_4$  ha sido descrita(128-129). Se ha demostrado que la hipermagnasemia disminuye los niveles de calcio sérico y se ha postulado que es resultado de la interferencia con la síntesis de la hormona paratifoidea(130). Sin embargo mujeres tratadas por preeclampsia con  $MgSO_4$  desmostraron niveles elevados de hormona paratirodea lo cual tiende a preservar los niveles de calcio(42). Cruikshank y cols.(48) mostraron que la terapia con  $MgSO_4$  disminuye los niveles de calcio materno al incrementar la pérdida urinaria de calcio y como resultado un incremento en la hormona paratifoidea previene una hipocalcemia mas marcada.

Carney y cols.(131) usando técnicas de micropuntura han demostrado que los niveles elevados de magnesio en el liquido extracelular, contribuyen a la inhibición específica de la reabsorción del calcio en el asa de Henle. Esto ha sido también postulado por Cruikshank y cols.(48) quienes afirman que la excreción aumentada

de calcio urinario durante la aplicación de  $MgSO_4$  es debida a que el calcio y el magnesio compiten por sitios comunes de reabsorción en la nefrona.

La terapia con  $MgSO_4$  será indudablemente usada para el manejo de preeclampsia eclampsia e incluso parto pretérmino. Se ha demostrado que el  $MgSO_4$  con una monitorización adecuada, no es solo seguro para la madre y el infante, sino puede ser benéfico para el feto.

## PROBLEMA

¿Cuál es la relación Calcio/Magnesio en la Preeclampsia severa comparada con embarazos normales?

## **HIPÓTESIS**

**La relación Calcio/Magnesio en la preeclampsia severa está invertida en comparación con la relación Calcio/Magnesio en embarazos normales**

## VARIABLES

### Variable Independiente:

- 1) Preeclampsia: proceso patológico específico del embarazo, identificado clínicamente por la presencia de hipertensión, proteinuria y edema. La presión arterial se considera elevada si la presión arterial previa no se conoce y se hallan cifras de 140/90 o una presión arterial media de 104mmHg. Si se conoce la presión arterial previa y la presión sistólica aumenta en 30mmHg o la presión diastólica se incrementa en 15mmHg, se considera elevada. La proteinuria se define como una concentración de 0.1g/L o más en por lo menos dos muestras de orina al azar obtenidas con un intervalo de 6 horas o de más de 0.3g/L en la orina de 24 horas. El edema se diagnostica como una tumefacción clínicamente evidente, sin embargo, la retención de líquido también puede manifestarse como un rápido aumento de peso, sin evidencia de edema.
- 2) Embarazo Normal: Estado Fisiológico de la mujer que se inicia con la fecundación y termina con el nacimiento del producto a término en cuya evolución no se presentan factores que afectan la salud de la madre y del feto.

Indicador: SI – NO

### Variable Dependiente:

- 1) Relación Calcio/Magnesio: 2 a 1

Indicador: Ordinal numérico



## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Embarazos simples a partir de las 28 semanas de gestación.
- 2) Admitidos en el Hospital de Gineco Obstetricia del Centro Médico Nacional La Raza en el servicio de urgencias, durante el periodo comprendido de Enero a Junio del 2004
- 3) Que se realice determinaciones de Ca y Mg séricas
- 4) Sin tratamiento sustitutivo de Ca y Mg previo a la realización del estudio.

## CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Hipertensión arterial crónica.
2. Cualquier enfermedad como endocrinopatías, insuficiencias orgánicas, inmunológicas, enfermedades renales, mala absorción intestinal, hiperémesis gravídica, epilepsia o crisis parciales.
3. Uso de fármacos que intervengan en la regulación del calcio:
  - Que aumenten la absorción intestinal de calcio, como: gel de aluminio y magnesio, suplementos de vitaminas A,D o C.
  - Que aumente la excreción urinario de calcio como diuréticos de asa, calcitonina, esteroides, dosis elevadas de hormonas tiroideas.
  - Que disminuyan la absorción intestinal de calcio como esteroides, psyllium plántago, laxantes, anticonvulsivos.
  - Que disminuyan la excreción urinaria de calcio como tiazidas
  - Con efectos variables como calcioantagonistas, suplementos de calcio, heparina.
4. Que no acepte dejar de fumar o tomar café, alcohol o refrescos de cola durante el periodo de evaluación.

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

### **Muestreo no probabilístico**

Se incluyeron pacientes a conveniencia consecutivamente hasta llegar a un número de 100, las cuales fueron divididas en 2 grupos:

- a) Grupo control: Embarazos normales que cumplan criterios de inclusión (50 pacientes).
  
- b) Grupo Problema: Embarazos con diagnóstico de Preeclampsia severa que cumplan los criterios de inclusión (50 pacientes).

## MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 100 pacientes en el periodo comprendido del 1° Octubre del 2004 al 1° Marzo del 2005 que fueron admitidas en el HGO #3 con embarazos únicos mayores a 28 semanas tanto normales como complicados con preeclampsia, a las cuales se les extrajo una muestra de sangre de 5ml, la cual se centrifugó de 3000 a 3500 rpm durante 10 minutos, se separó el suero y se le realizó determinación de Ca y Mg por el aparato Monarca IL modelo 761.

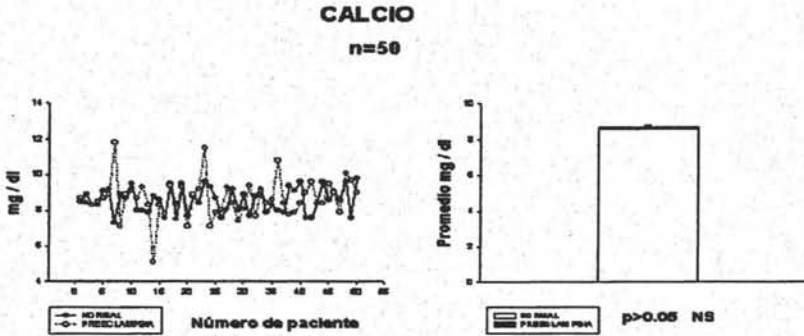
## MANEJO ESTADÍSTICO

Con los datos se realizó análisis utilizando Software SPSS y Grandpad, se representó con regresión lineal gráfica de barras y pastel, los resultados obtenidos se analizaron con prueba de t de student.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron en el estudio 100 pacientes las cuales se dividieron en 2 grupos: 50 pacientes con preeclampsia severa, admitidas en el HGO 3 CMN La Raza en el periodo comprendido de Enero a Julio del 2004, con embarazo único con edad gestacional promedio de 34semanas a las cuales se les determinó calcio , Magnesio y fósforo sérico y que no se les había administrado suplementos de  $Ca^{++}$  y  $Mg^{++}$  previos a la extracción de sangre, así como fármacos que intervinieran en la regulación de  $Ca^{++}$ ; comparándose los resultados con un grupo control del mismo número de pacientes con embarazo normal, cuya edad gestacional promedio fue de 35 semanas. Ambos grupos se condujeron de acuerdo a la normatividad ética del hospital. Se observó que no existió diferencia significativa en las concentraciones de  $Ca^{++}$  ( $p>0.05$ ) de ambos grupos (grafico 1) posiblemente la falta de significancia estadística se deba a que no se realizo la corrección de la concentración plasmática con relación a las proteínas totales y más concretamente con los valores de albúmina sérica o a la cuantificación de natremia que como se sabe, puede afectar la unión de  $Ca^{++}$  a la albúmina,

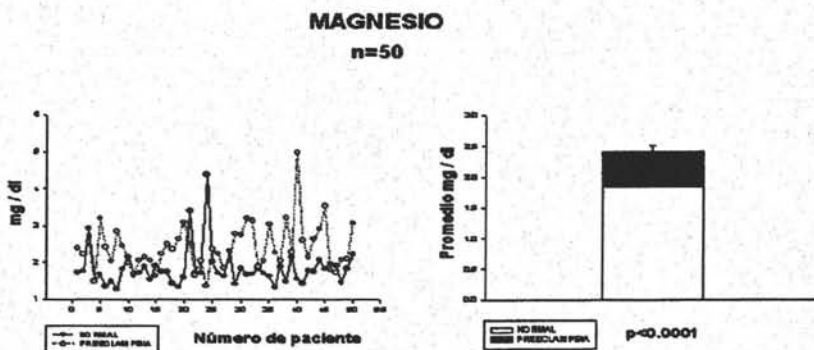
**Concentraciones de Calcio en Pacientes con Preeclampsia severa en comparación con pacientes sanas**



**Grafico 1.** No se observa diferencia significativa en la relación de calcio.

Sin embargo observamos que el  $Mg^{++}$ , segundo catión intracelular más abundante en el cuerpo humano responsable de mantener la excitabilidad eléctrica de las células musculares y nerviosas se encontró con un incremento significativo ( $p < 0.0001$ ) con relación al grupo control (grafico 2) esta elevación inferimos se trate de la fracción difusible (ionizada), esto lo fundamentamos basados en que alrededor del 30% del  $Mg^{++}$  sérico esta ligado a proteínas, que se vería afectado de la misma manera que el calcio.

## Concentraciones de Magnesio en pacientes con Preeclampsia severa en comparación con pacientes sanas



**Grafico 2.** Podemos observar un incremento significativo en las concentraciones del  $Mg^{++}$  en las pacientes con preeclampsia.

La relación  $Ca^{++}/Mg^{++}$  se encuentra disminuida significativamente en la preeclampsia ( $p < 0$ ) por un incremento real del  $Mg^{++}$  dado que no encontramos diferencia significativa en el calcio de ambos grupos. ( grafico 3)



**Relación Calcio /Magnesio en las pacientes con preeclampsia severa comparada con la relacion Calcio / Magnesio en las pacientes sanas.**

**RELACION CALCIO / MAGNESIO**  
n=50

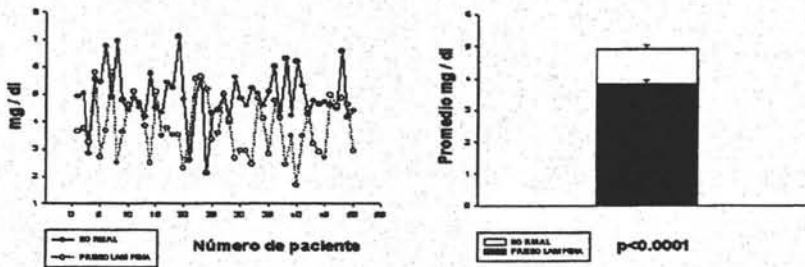


Grafico 3. Dado que el aumento de Magnesio observado fue significativo, se observó una disminución de esta relación. El área oscura del gráfico muestra la relación invertida observada en las pacientes preeclámplicas lo cual incrementa esta relación.

Con relación al fósforo encontramos como era de esperarse, una disminución significativa ( $p < 0.001$ ) en la preeclampsia dado a que su regulación es inversa con  $Mg^{++}$  (grafico 4)

**Relación Fósforo en las pacientes con preeclampsia severa comparada con las pacientes sanas.**

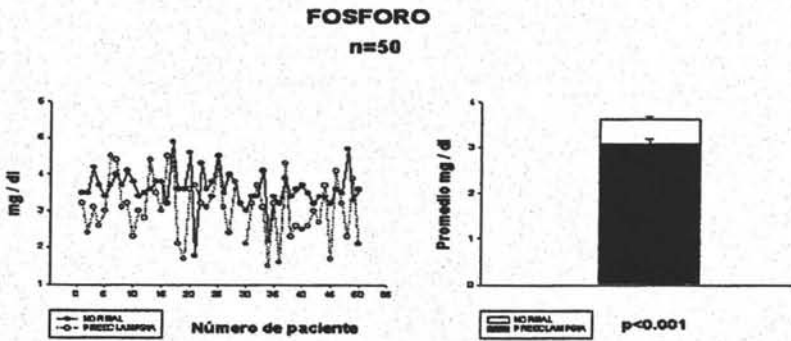


Grafico 4. Se observa una disminución significativa en las pacientes con preeclampsia.

Por lo tanto la relación  $Ca^{++}/F^{+}$  está aumentada ( $p < 0.0001$ ). (grafico5)

**Relación Calcio/ Fósforo en las pacientes con preeclampsia severa comparada con la relación Calcio / Fósforo en las pacientes sanas.**

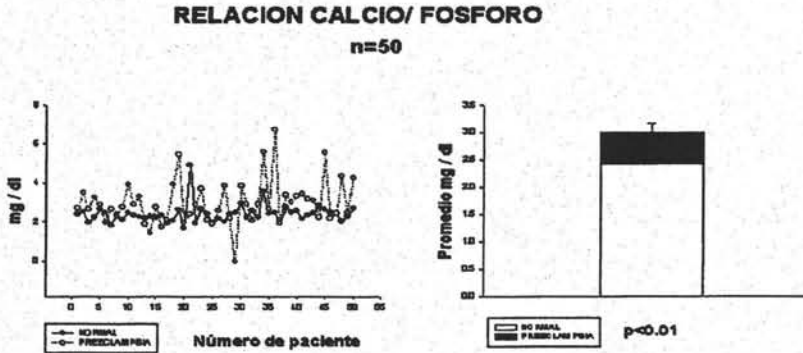


Grafico 6. Se encuentra aumentada dicha relación encontrándose mayor en las pacientes con preeclampsia.

Como era de esperarse la relación  $Mg^{++}/F^{+}$  se encuentra aumentada (grafico 6) en las pacientes con preeclampsia ( $p < 0.0001$ ) tal como fue postulado por Pritchard en 1984 (11) nuestro estudio no encontró diferencia en los niveles de calcio plasmático en los grupos normales y con preeclampsia, lo cual podría estar relacionado con un incremento en el transporte activo por la placenta, ésta como el único sistema extrarrenal para la 1-alfa-hidroxiación de la 25-hidroxi vitamina E como fue postulado por Pitkin (13).

**Relación Magnesio /Fósforo en las pacientes con preeclampsia severa comparada con la relación Magnesio / Fósforo en las pacientes sanas.**

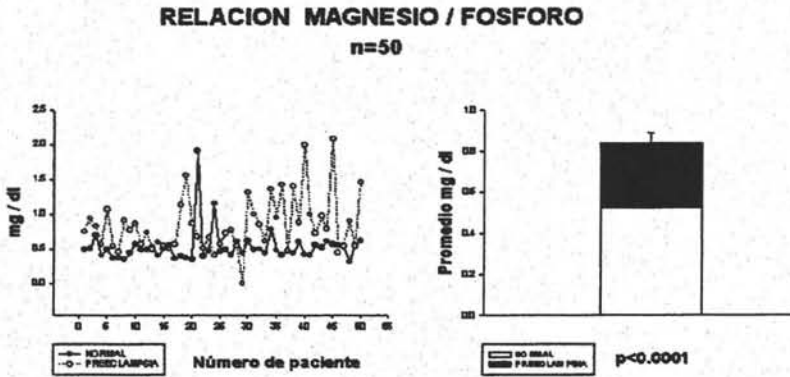


Grafico 6. Se encuentra una relación aumentada en las pacientes con preeclampsia.

Los niveles de  $Mg^{++}$  aumentados en este grupo podrían ser el causante de la disminución en el diámetro de la luz micro vascular (15.16).

La hipótesis de que el  $Mg^{++}$  ionizado es el que incrementa en el suero se explica que el calcio es secuestrado en el interior de la célula desplazando el  $Mg^{++}$  hacia el plasma, lo que contribuye a una inversión de la relación  $Ca^{++}/Mg^{++}$  en la circulación en general, sin que la disminución aparente de  $Ca^{++}$  sérico guarde correlación con el grado de depuración renal como fue postulado en 1988 (16) basado en esta teoría no se determinó la depuración renal de  $Ca^{++}$  y  $Mg^{++}$

El aumento de la concentración intracelular causa un incremento en la susceptibilidad endotelial de factores constructores vasculares como la angiotensina y PGI-2 (18).

Uno de los fundamentos para el tratamiento de la preeclampsia utilizando fármacos que contengan  $Mg^{++}$  sería la competencia intracelular del  $Mg^{++}$  por  $Ca^{++}$ , lo que originaría una disminución de calcio intracelular y la consecuente disminución en la susceptibilidad endotelial a sustancias vaso activas.

## **CONCLUSIONES**

- La relación Calcio / Magnesio se encuentra disminuida significativamente en la preeclampsia ( $p < 0.0001$ )
- En nuestro grupo de estudio no hay diferencia ( $p < 0.05$ ) en la concentración de calcio en la preeclampsia con respecto al embarazo normal.
- Existe un incremento significativo ( $p < 0.0001$ ) en la concentración de magnesio en las pacientes con preeclampsia.
- Existe un decremento significativo ( $p < 0.001$ ) en la concentración de fósforo en las pacientes con preeclampsia
- La relación Calcio / Fósforo se encuentra incrementada significativamente ( $p < 0.01$ ) en la preeclampsia
- La relación Magnesio / Fósforo se encuentra significativamente aumentada ( $p < 0.0001$ ) en la preeclampsia.

**ANEXOS**

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Afiliación	Nombre	Edad	Gestas	SDG	Pree/ Sano	ca	mg	Ca/Mg



## IMPLICACIONES ETICAS

Este estudio se condujo con los criterios de Helsinky modificado en tokio de 1975 de acuerdo al título quinto (artículo 93 a 103) de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos 1993. No daña la integridad física y moral de las personas.

Cumple las normas y reglamentos establecidos por la jefatura de la investigación médica dependiente de la subdirección médica del IMSS.

Se sometió a dictamen del comité de investigación

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo \_\_\_\_\_ en pleno uso de mis facultades mentales, autorizo a los médicos del Hospital de Ginecoobstetricia No 3 La Raza, a que me extraigan 5ml de sangre para hacer determinaciones de Calcio y Magnesio, para el protocolo No. \_\_\_\_\_. Estoy completamente conciente de que me puedo retirar del estudio en el momento en que yo lo decida, sin que esta decisión repercuta en mi atención o en la de mi bebé, se me ha informado que lo resultados serán confidenciales y contribuirán a la atención medica de futuras pacientes con casos como el mío.

\_\_\_\_\_

Firma Paciente

\_\_\_\_\_

Firma Testigo

\_\_\_\_\_

Firma Testigo 2

\_\_\_\_\_

Nombre y Firma de Informante

## BIBLIOGRAFÍA

1. Who. Technical Report Series No 758. *The Hypertensive disorders of pregnancy*. Geneva:WHO. 1987.93
2. . A. Villanueva, A Figueroa, S. Villanueva. *Concentraciones séricas de calcio y magnesio en mujeres con preeclampsia severa*. Ginecología y Obstetricia de México., vol 69, julio 2001
- 3.Pritchard JA, Mac Donald PC:*Williams Obstetric* (Apple Century Crafs). New York, ed 16,1980: 665-700
- 4.Chesley CC:*A short history of eclampsia*. *Obstet Gynecol* 1974;43:599
5. Demers LM,Gabbe SG. *Placental prostaglandin levels in preeclampsia*. *AM J Obstet Gynecol* 1976;126:137
- 6.Lueck J Brewer J.Aladjem S. Novotny M: *Observation of an organismo found in patients with gestational trophoblastic disease in patients with toxemia of pregnancy*. *AmJ Obstet Gynecol* 1983;145:15
7. Brewer T: *Metabolic toxemia of late pregnancy: a disease of malnutrition*. Thomas, Springfield, Ill,1966
- 8.Krause MV, Mahan LK: *Food, nutrition and diet therapy*. Saunders,Philadelphia, 1979:287
9. Mc Carron DA,Morris CD, Cole C: *Dietary calcium in human hipertensión*. *Science* 1982; 217:267
10. Altura BM, Altura BT, Carrella A: *Magnesium deficiency-induced spasms of umbilical vessels: relation to preeclampsia, hypertension, growth retardation*, *Science* 1983; 217:267

11. Pritchard SR, Nelson DM, Zuspan FP: *Calcium levels in normal and hypertensive pregnant patients*. AM J Obstet Gynecol 1984; 149: 168
12. Pedersen EB, Johannesen P, Kristensen S, Rasmussen AB: *Calcium parathyroid hormone and calcitonin in normal pregnancy and preeclampsia*. Obst Gynecol Invest 1984; 18:156
13. Pitkin RM: *Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review*. Am J Obstet Gynecol 1985; 151:99
14. flowers Jr CE: *Magnesium sulphate in obstetrics; a study of magnesium in plasma, urine and muscle*. Am J Obste Gynec 1965; 81:763
15. Altura BM, Altura BT, Gebrewold A, Ising H, Gunther T: *Magnesium deficiency and hypertension : correlation between magnesium-deficient diets and microcirculatory changes in situ*. Science 1984; 313:675
16. Ginecología y Obstetricia de México. *Concentraciones de calcio y magnesio en el plasma de mujeres embarazadas normales y con hipertensión gestacional*. 1988;56:35-38
17. Sibai BM. *Management of preeclampsia clinics*. Perinatology 1991; 18(4): 793-808
18. Moutquin JM, Garner PR. Report of the Canadian Hypertension society consensus conference: 2. *Nonpharmacological management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy*. Can Med Assoc J'1997;157(7): 907-919
19. López-Jaramillo P, Narváez M, Weigel RM, Yépez R. *Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population*. BrJ Obstet Gynaecol 1989; 96:648-655.

20. Sánchez-Ramos L, Briones DK, Kaunitz AM, Delvalle GO, Gaudier FL, Walker KD. *Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients.* *Obst Gynecol* 1994;84:349-353
21. Marya RK, Rathee S, Manrow M. *Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy.* *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24:38-42
22. De Rsimonian R, Levine RJ. *Resolving discrepancies between a meta-analysis and a subsequent large controlled trial.* *J Am Med Assoc* 1999; 282(7): 664-670.
23. Belizan J.M, Villar J. *The relationship between calcium intake and pregnancy induce hypertension up-to date evidence.* *Am J. Obstet. Gynecol.* 1988;158:898-902.
24. Horn E. To tilfaelde af eclampsia gravidarum behandlet med sufflas magnesicus injiceret: zygmarelc subarachnoidalium. *Medicinsk Rev (Berge)* 1906; 32: 264-272. Cited in: Chesley LC, editor. *Hipertensive Disorders of Pregnancy.* New Cork: Appleton-Century-Crofts, 1978: 309-340.
25. Dorsett.L The intramuscular injection of magnesium sulphate for the control of convulsion in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1926;11:227-231.
26. Lazard EM: An análisis of 575 cases of eclamptic and preeclamptic toxemias treated by IV injections of magnesium sulphate. *Am J Obstet Gynecol* 1933; 26: 647-656.
27. Consensus Report. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet and Gynecol* 1990; 163:1691-1712.

28. Hutton JD James DK, Stirrat GM, Douglas KA, Redman CWG. Management of severe pre eclampsia and eclampsia by UK consultants. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99:554-556.
29. Donaldson JO. The case against magnesium sulphate for eclamptic convulsion. *Int J Obstet Anesth* 1992:159-166
30. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345:1455-1463
31. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulphate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? *Paediatrics* 1995;95: 263-269
32. Lucas MJ, Levene KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulphate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995; 333: 201-205.
33. Pritchard JA. The use of magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet* 1955;100:131-140.
34. Zuspan FP. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1966; 954-972.
35. Sibai BM, Graham JM, McCubbin JH. A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulphate regimens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 728-733.
36. Sibai BM. Eclampsia VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1049-1055.
37. Sibai BM. Magnesium sulphate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1141-1145.

38. Elliot JP. Magnesium sulphate as a tocolytic agent. *Contemp Obstet Gynecol* 1985; 25:49-61
39. Martin RW, Morrison JC. Oral magnesium for tocolysis. *Contemp Obstet Gynecol* 1987;30:111-118.
40. Chesley LC. Parenteral magnesium sulphate and the distribution. Plasma levels and excretion of magnesium. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:1-7.
41. Brandt JL, Glaser W, Jones A. Soft tissue distribution and plasma disappearance of intravenously administered isotopic magnesium with observations of uptake in bone. *Metabolism* 1958;7:355-363.
42. Cruikshank DP, Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, Harris GK. Effects of magnesium sulphate treatment on perinatal calcium metabolism: I. Maternal and fetal responses. *Am J Obstet gynecol* 1979;134:243-249.
43. Chesley LC. Tepper I. Plasma levels of magnesium attained in magnesium sulphate therapy for preeclampsia and eclampsia. *Surg Clin North Am* 1957;37:353-367.
44. Flowers CE Jr, Easterling WE Jr, White FD, Jung JM, Fox JT Jr. Magnesium sulphate in toxemia of pregnancy. New dosage schedule base don body weight. *Obstet gynecol* 1962;19:315-327.
45. Pritchard JA. The use of magnesium sulphate in preeclampsia- eclampsia. *J Reprod Med* 1979;23:107-114.
46. Yeast JD, Halberstadt C, Meyer BA, Cohen GR, Thorp JA. The risk of pulmonary edema and colloid osmotic pressure changes during magnesium sulphate infusion. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1566-1571.

47. Chesley LC, Tepper I. Some effects of magnesium loading upon renal excretion of magnesium and certain other electrolytes. *J Clin Invest* 1958;37:1362
48. Cruikshank DP, Pitkin RM, Donnelly E, Reynolds WA. Urinary magnesium, calcium and phosphate excretion during magnesium sulphate infusion. *Obstet Gynecol* 1981;58:430-434.
49. Winker AW, Smith PK, Of. HE. Intravenous magnesium sulphate in the treatment of nephritic convulsions in adults. *J Clin Invest* 1942; 21:207-216.
50. McCubbin JH, Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD. Cardiorespiratory arrest due to acute maternal hypermagnesaemia. *Lancet* 1981;1:1058.
51. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:951-963.
52. Donaldson JD. Does magnesium sulphate treat eclamptic convulsions? *Clin Neuropharmacol* 1986;9:37-45
53. Ramanathan J, Sibai BM, Pillai R, Angel JJ. Neuromuscular transmission studies in preeclamptic women receiving magnesium sulphate. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:40-46.
54. Katz A, Kerem D, Sherman D. Magnesium sulphate suppresses electroencephalographic manifestations of CNS oxygen toxicity. *Undersea Biomed Res* 1990;17:45-49.
55. Watkins JC. Excitatory amino acids and central synaptic transmission. *Trends Pharmacol* 1984;5: 373-376.
56. Watkins JC, Evans RH. Excitatory amino acid transmitters. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1981;21:165-204.



57. Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW. The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology and distinct properties in the function of the central nervous system. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1989;29:365-402
58. Cotton DB, Hallak M, Janusz C, Irtenskauf SM, Berman RF. Central anticonvulsant effects of magnesium sulphate on N-methyl-D-aspartate-induced seizures. *Am J Obstet gynecol* 1993;168: 974-978.
59. Cotton DB, Janusz Ca, Berman R. Anticonvulsant effects of magnesium sulphate on hippocampal seizures. Therapeutic implications in preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1127-1136.
60. Belfot MA, Moise KJ Jr. Effect of magnesium sulphate on maternal brain blood flow in preeclampsia : a randomised placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:661-666
61. Hamid RI, Pearce JM. The effect of magnesium sulphate on the cerebral haemodynamics in severe preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:274.
62. Naidu S, Payne AJ, Hoffman M, Gouws E. Randomised study assessing the effect of phenytoin and magnesium sulphate on maternal cerebral circulation in eclampsia using transcranial Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103:1111-1116
63. Sipes LS, Weiner CP, Gellhaus TM, Goodspeed JD. Effect of magnesium sulphate infusion upon plasma prostaglandins in pre eclamptic and preterm labour. *Hypertens Preg* 1994;13:293-302
64. Watson KV, Moldow CF, Ogburn PL, Jacobs HS. Magnesium sulphate: rationale for its use in preeclampsia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:1075-1078

65. Dickens BF, Weglicki WB, Li YS, Mak IT. Magnesium deficiency in vitro enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells. *FEBS Lett* 1992; 311:187-191.
66. James MFM, Cork RC, Denté JE. Cardiovascular effects of magnesium sulphate in the baboon. *Magnesium* 1987; 6:314-324.
67. Haddy FJ. Local effects of sodium, calcium and magnesium upon small and large blood vessels of the dog forelimb. *Circ Res* 1960; 8:57-70.
68. Overbeck HW, Daugherty RM Jr, Haddy FJ. Continuous infusion indicator dilution measurement of limb blood flow and vascular response to magnesium sulphate in normotensive and hypertensive men. *J Clin Invest* 1969; 48:1944-1956.
69. Altura BM, Altura BT. General anaesthetics and magnesium ions as calcium antagonist on vascular smooth muscle. In: Weiss GB, editor. *New Perspectives on Calcium Antagonists*. Washington, Maryland: *American Physiological Society*, 1981: 131-145.
70. Altura BM, Altura BT. New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system: II. *Experimental aspects Magnesium* 1985;4:245-271.
71. Shine KI, Douglas AM. Magnesium effects on ionic exchange and mechanical function in rat ventricle. *AM J Physiol* 1974; 227:317-324
72. Kovacs T, O'Donnell JM. An analysis of calcium-magnesium antagonism in contractility and ionic balance in isolated trabecular muscle or rat ventricle. *Plügers Arch* 1975;360:267-282

73. Van Dellen TR, Millar JR. Electrocardiographic changes following the intravenous administration of magnesium sulphate: II. An experimental study on dogs. *J Lab Clin Med* 1939;24:840-843.
74. Elliot JP, O'Keefe DF, Greenberg P, Freeman RK. Pulmonary edema associated with magnesium sulphate and betamethasone administration. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134:717-719.
75. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, Mc Laughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1200-1204.
76. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323:27-36.
77. Barton JR, Sibai BM, Ahogas RA, Whybrew D, Mercer BM. Magnesium sulphate therapy in preeclampsia is associated with increased urinary cyclic guanosine monophosphate excretion. *Am J Obst Gynecol* 1992;162:931-934.
78. O'Brien WF, Williams MC, Benoit R, Sawai —s—k, Knuppel RA. The effect of magnesium sulphate infusion on systemic and renal prostacyclin production. *Prostaglandins* 1990; 40:529-538.
79. Mastrogiannis DS, Kalter CS, O'Brien WF, Carlan SJ, Reece EA. Effect of magnesium sulphate on plasma endothelin-1 levels in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1554-1559.
80. Buffer HW, Cheek SE, Oakes GK, Kim MK, Dantzler GR, Kurohara J, Warner NE. Vasoactive effect of sera from preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:468-470.

81. Fuentes A, Goldkrand JW. Angiotensin-converting enzyme activity in hypertensive subjects after magnesium sulphate therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1375-1379.
82. Canton R, Manzanares J, Alvarez E, Zaragoza F. In vitro and in vivo antiaggregant effects of magnesium halogenotes. *Thromb Haemost* 1987; 58:957-959.
83. Fuentes A, Rojas A, Porter KB, Saviello G, O'Brien WF. The effect of magnesium sulphate on bleeding time in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1246-1249.
84. Lin CC, Pielet BW, Poon W, Sun G. Effect of magnesium sulphate on fetal heart rate variability in preclamptic patients during labour. *Am J Perinatol* 1988; 5:208-213.
85. Hallak M, Berry SM, Madicea F, Romero R, Evans MI, Cotton DB. Fetal serum and amniotic fluid magnesium concentration with maternal treatment. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 185-188.
86. Hankins GDV, Hammond TL, Yeomans ER. Amniotic cavity accumulation of magnesium with prolonged magnesium sulphate tocolysis. *J Reprod Med* 1991; 36: 446-449.
87. May DG, McGaughey HA, Corey EL, Thornton WN, The effects of magnesium therapy on the duration of labour. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78:27.
88. Stallworth JC, Yeh S, Petrie RH. The effect of magnesium sulphate on fetal heart rate variability and uterine activity. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140: 702-706.

89. Atkinson MW, Guinn D, Owen J, Aut. JC. Does magnesium sulphate affect the length of labour induction in women with pregnancy associated hipertensi3n. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1219-1222.
90. Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. The effect of magnesium sulphate therapy on the duration of labor in women with mild preeclampsia at term: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:623-627.
91. Keirse MJNC. Magnesium sulphate in preterm labour. In: Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, Crowther C, editors. Pregnancy and Childbirth module. In: The Cochrane Collaboration. *The Cochrane Pregnancy and Childbirth Database*, Sique 2. Oxford: Update Soft-ware, 1995.
92. Keirse MJNC. MgSo<sub>4</sub> versus betamimetics for tocolysis in preterm labour. In: Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, Crowther C, editors. Pregnancy and Childbirth Module. In: The Cochrane Collaboration. *The Cochrane Pregnancy and Childbirth Database, Issue 2*. Oxford: Update Software, 1995.
93. Harbert GM, Cornell GW, Thornron WN. Effect of toxemia therapy on uterine dynamics. *AmJ Obstet Gynecol* 1969; 105:94-101.
94. Suresh MS, Nelson SH. Magnesium sulphate-induced relaxation of isolated human uterine arteries. *Anesthesiology* 1987; 67:A636.
95. Vicent RD, Chestnut DH, Sipes SL, Weiner CP, DeBryn CS, Bleuer SA. Magnesium sulphate decreases maternal blood pressure but not uterine blood flow durin epidural anaesthesia in gravid ewes. *Anesthesiology* 1991; 74:77-82.
96. thiagarajah S, Harvert GM, Bourgeois FL. Magnesium sulphate and ritodrine hydrochloride systemic and uterine hemodynamic effects. *Am J Obstet Gynecol* 1985: 153:666-667.

98. Petrie RH, Yeh S, Murata Y, Paul RH, Hon EH, Barron BA, Jonson DJ. The effect of drugs on fetal Heart rate variability. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 294-299.
99. Canez MS, reed KL, Shenker L. Effect of maternal magnesium sulphate treatment on fetal heart rate variability. *Am J Perinatol* 1987; 4:167-170.
100. Atkindon MW, Belfort MA, Saade GR, Moise KJ. The relation between magnesium sulphate therapy and fetal heart rate variability. *Obstet gynecol* 1994; 83: 967-970.
101. Carlan SJ, O'Brien WF. The effect of magnesium sulphate on the biophysical profile of normal term fetuses. *Obstet gynecol* 1991; 77: 681-684.
102. Peaceman AM, Meyer BA, Thorp JA, Parisi VM, Creasy RK. The effect of magnesium sulphate tocolysis on the fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:771-774.
103. Gray SE, Rodis JF, Lettieri L, Egan JFX, Vintzileos A. Effect of intravenous magnesium sulphate on the biophysical profile of the healthy preterm fetus. *Am J Obst Gynecol* 1994; 170: 1131-1135.
104. Savoie J, Monif GRG. Serum calcium levels in cord sera of the progeny of mothers treated with magnesium sulphate for toxemia of pregnancy. *Am J Obst Gynecol* 1971; 110: 556-559.
105. McGuinness GA, Weinstein MM, Cruikshank DP, Pitkin RM. Effects of magnesium sulphate treatment on perinatal calcium metabolism: II. Neonatal responses. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 595-600.
106. Lipsitz PJ. The clinical and biochemical effects of excess magnesium in the newborn. *Paediatrics* 1971; 47: 501-509.

107. Stone SR, Pritchard JA. Effect of maternallu administered magnesium sulphate on the neonato. *Obstet Gynecol* 1970; 35: 574-577.
108. Suban KCK, Levinton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolf M. Maternal toxemia is associated with reduced incidente of germinal matriz haemorrhage in premature babies. *J Child Neurol* 1992; 7: 70-76.
109. Mc Donald JW, Silverstein FS, Johnston MV. Magnesim resuces N-methyl-D-asparate mediated brain injury in perinatal rats. *Neurosci Lett* 1990; 109:234-238.
110. Thordstein M, Bagenholme R, Thiringer K, Kjellmer I. Scavengers of free owygen radicals in combination with magnesium ameliorate perinatal hypoxic-isquemic brain damage in the rat. *Pediatr* 1993; 34: 23-26.
111. Vink R, McIntosh TK, Faden AI. Mg<sup>++</sup> in neurotrauma: its role and therapeutic implications. In: Strata P, Carbone E. *Mg<sup>++</sup> and Excitable Membranes*. Berlin: Springer- Verlag, 1991: 125-145.
112. McIntosh TK. Novel pharmacologic therapies in the treatment of experimental traumatic brain injury: a reviw. *J Neurotrauma* 1993; 10:215-261.
113. Bottoms S, Paul R, Iams J et al. Obstetrical determinants of neonatal survival in extremely low birth wight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 383.
114. Aut. JC, Goldenberg RL, Nelson KG, DuBard MB, Peralta MA, Gaudier FL. Reduction of cerebral palsy with maternal MgSO<sub>4</sub> treatment in newborns wighing 500-1000g. *Am J Obstet gynecol* 1995; 172:419.
115. Del Castillo J, Enbaek L. The nature of neutro-muscular block produced by manesium. *J Physiol* 1954; 124: 370-384.
116. Engbaek L. The pharmacological actions of ions with particular referente to the neuromuscular and cardiovascular systems. *Pharmacol Rev* 1954; 4: 396-414.

117. Ghoneim MM, Long JP. The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 1970; 32:23-27.
118. Giesecke AH, Morris RE, Dalton MD, Stephen CR. Of magnesium, muscle relaxants, toxemic parturients and cats. *Anesth Analg* 1968; 47: 689-695.
119. Baraka A, Yazigi A. Neuromuscular interaction of magnesium with succinylcholine-vecuronium sequence in the eclamptic parturient. *Anesthesiology* 1987; 67: 806-808.
120. James MFM, Cork RC, Denté JE. Succinylcholine pretreatment with magnesium sulphate. *Anesth Analg* 1986; 65: 373-376.
121. Cork RC, James MFM. Magnesium pre treatment at C-section for pregnancy induced hypertension. *Anesth Analg* 1985; 64: 202.
122. Allen RW, James MFM, Uys PC. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in hypertensive proteinuric pregnant patients by lignocaine, alfentanil and magnesium sulphate. *Br J Anaesthesia* 1991; 66: 216-223.
123. Waisman GD, Mayorga LM, Camera MI, Vignolo CA, Martinotti A. Magnesium plus nifedipine: Potentiation of hypotensive effect in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 308-309.
124. Snyder SW, Cardwell MS. Neuromuscular blockade with magnesium sulphate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 161: 35-36.
125. Ben-Ami M, Giladi Y, Chalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 262-263.
126. Fenakel K, Fenakel G, Appleman Z, Curie S, Katz Z, Shoham Z. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 331-337.



127. Cruikshank DP, Varmer MW, Pitkin RM. Breast milk magnesium and calcium concentrations following magnesium sulphate treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 685-688.
128. Monif GRG, Savory J. Iatrogenic maternal hypocalcemia following magnesium sulphate therapy. *JAMA* 1972; 219: 1469-1470.
129. Eisenbud E, Lobue CC. Hypocalcemia alter therapeutic use of magnesium sulphate. *Arch Intern Med* 1976; 136: 688-691.
130. Gilelman JH, Kukulj S, Welt LG. Inhibition of parathyroid gland activity by hypermagnasemia. *Am J Physiol* 1969; 215: 483-485.
131. Carney SL, Wong NLM, Quamme GA, Dirks JH. Effect of magnesium deficiency on renal magnesium and calcium transport in the rat. *J Clin Invest* 1980; 65:180-188.